

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DI PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lisinopril Actavis 2,5 mg compresse
Lisinopril Actavis 5 mg compresse
Lisinopril Actavis 10 mg compresse
Lisinopril Actavis 20 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 2,5 mg, 5mg, 10mg o 20 mg di lisinopril come lisinopril diidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere il paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Le compresse da 2,5 mg sono bianche, rotonde e biconvesse con un diametro di 6 mm

Le compresse da 5 mg sono bianche, rotonde e piatte con un diametro di 8 mm e tacca su entrambi i lati.

Le compresse da 10 mg sono rosate, rotonde e piatte con un diametro di 7 mm e tacca su di un lato.

Le compresse da 20 mg sono rosa, rotonde e biconvesse con un diametro di 9 mm e tacca su di un lato.

La compressa può essere divisa in metà uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipertensione

Trattamento dell'ipertensione.

Insufficienza cardiaca

Trattamento dell'insufficienza cardiaca sintomatica.

Infarto miocardico acuto.

Trattamento a breve termine (6 settimane) di pazienti emodinamicamente stabilizzati entro le 24 ore da un infarto miocardico acuto.

Complicazioni renali da diabete mellito

Trattamento di malattia renale in pazienti ipertesi con diabete mellito di tipo 2 e incipiente nefropatia (vedi il paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Lisinopril Actavis deve essere somministrato per via orale in dose singola giornaliera. Come con tutti gli altri medicinali assunti una volta al giorno, Lisinopril Actavis deve essere preso ogni giorno all'incirca alla stessa ora. L'assorbimento di Lisinopril Actavis compresse non viene influenzato dalla presenza di cibo.

La dose deve essere individualizzata in base al profilo del paziente ed alla risposta pressoria (vedi il paragrafo 4.4).

Ipertensione

Lisinopril Actavis può essere usato in monoterapia oppure in associazione con altre classi di farmaci antiipertensivi (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

Dose iniziale

In pazienti con ipertensione la normale dose iniziale consigliata è di 10 mg. Nei pazienti con forte stimolazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (in particolare, ipertensione renovascolare, deplezione salina e/o del volume, scompenso cardiaco o grave ipertensione) si può verificare una diminuzione eccessiva della pressione arteriosa in seguito all'assunzione della dose iniziale. In questa tipologia di pazienti si raccomanda di iniziare il trattamento alla posologia di 2,5 – 5 mg e sotto controllo medico. In presenza di compromissione renale è richiesta una dose iniziale più bassa (vedi sotto, tabella 1).

Dose di mantenimento

La dose di mantenimento efficace normale è di 20 mg somministrata in una singola dose giornaliera. Generalmente, se l'effetto terapeutico desiderato non viene raggiunto in un lasso di tempo da 2 a 4 settimane sulla base di un certo livello di dose, la dose può essere ulteriormente aumentata. La dose massima utilizzata in test clinici controllati sul lungo periodo è stata di 80 mg/giorno.

Pazienti in trattamento con diuretici

A seguito dell'inizio della terapia con Lisinopril Actavis può intervenire ipotensione sintomatica. Questo è più probabile in pazienti che sono stati trattati normalmente con i diuretici. Dunque si raccomanda cautela, dato che questi pazienti possono presentare deplezione di sali e/o di volume. Ove possibile, il diuretico dovrebbe essere interrotto 2 o 3 giorni prima di iniziare il trattamento con Lisinopril Actavis. Nei pazienti ipertesi in cui il diuretico non può essere sospeso, il trattamento con Lisinopril Actavis deve essere iniziato alla posologia di 5 mg. La funzionalità renale e la potassiemia devono essere tenute sotto osservazione. La posologia successiva di Lisinopril Actavis dovrà essere adattata in funzione della risposta pressoria. Se necessario, la terapia diuretica può venire ripristinata (vedi il paragrafo 4.4 e il paragrafo 4.5).

Aggiustamento della posologia nell'insufficienza renale

Nei pazienti con compromissione renale la posologia si deve basare sulla clearance della creatinina, come delineato nella sottostante tabella 1.

Tabella 1: Aggiustamento della posologia nella compromissione renale.

Clearance della creatinina (ml/min)	Dose iniziale (mg/giorno)
Meno di 10 ml/min (inclusi pazienti in dialisi)	2,5 mg*
10-30 ml/min	2,5-5 mg
31-80 ml/min	5-10 mg

* La dose e/o la frequenza di somministrazione devono essere rivisti a seconda della risposta pressoria.

La dose può essere aumentata fino a che la pressione sanguigna è sotto controllo oppure fino ad un massimo di 40 mg/die.

Uso nei pazienti pediatrici ipertesi di età compresa tra 6-16 anni

La dose iniziale raccomandata è di 2,5 mg una volta al giorno in pazienti con peso tra 20 e <50 kg e 5 mg una volta al giorno in pazienti con peso \geq 50 kg. Il dosaggio deve essere adattato individualmente fino ad un massimo di 20 mg al giorno in pazienti con peso tra 20 e <50 kg e 40 mg in pazienti con peso \geq 50 kg. Dosi superiori a 0,61 mg / kg (o superiori a 40 mg) non sono state studiate in pazienti pediatrici (vedere paragrafo 5.1).

Nei bambini con ridotta funzione renale, devono essere considerate una dose iniziale più bassa o un maggiore intervallo tra le dosi.

Insufficienza cardiaca

Nei pazienti con scompenso cardiaco sintomatico, Lisinopril Actavis deve essere usato come terapia adiuvante ai diuretici e, se il caso, alla digitale o ai beta-bloccanti. Si può iniziare una terapia con Lisinopril Actavis con una dose di partenza di 2,5 mg una volta al giorno, da somministrare sotto controllo medico per determinare l'effetto iniziale sulla pressione sanguigna. La dose di Lisinopril Actavis deve essere aumentata:

- con incrementi non superiori a 10 mg
- a intervalli non inferiori a 2 settimane
- alla massima dose tollerata dal paziente, fino ad un massimo di 35 mg una volta al giorno

Gli aggiustamenti posologici devono avvenire in base alla risposta clinica individuale del paziente.

Nei pazienti a rischio elevato di ipotensione sintomatica per es. pazienti con deplezione salina con o senza iponatremia, pazienti ipovolemici o pazienti in trattamento con dosi massive di diuretici si deve procedere, ove possibile, a una correzione di tali fattori prima di iniziare la terapia con Lisinopril Actavis. Devono essere tenuti sotto controllo la funzione renale e il potassio nel siero (vedi il paragrafo 4.4).

Infarto miocardico acuto.

Se indicato, i pazienti devono ricevere i trattamenti standard consigliati, come trombolitici, aspirina e beta-bloccanti. È possibile la somministrazione endovenosa o transdermale di nitroglicerina contemporaneamente a Lisinopril Actavis.

Dose iniziale (nei primi 3 giorni dopo l'infarto)

Si può iniziare il trattamento con Lisinopril Actavis entro le 24 ore dall'insorgenza dei sintomi. Se la pressione sistolica è inferiore a 100 mm Hg non si deve iniziare il trattamento. La prima dose di Lisinopril Actavis è 5 mg per via orale, seguita da 5 mg dopo 24 ore, 10 mg dopo 48 ore e in seguito 10 mg una volta al giorno. I pazienti con pressione sistolica bassa (120 mm Hg o meno) devono ricevere all'inizio del trattamento o nei primi tre giorni dopo l'infarto una dose più bassa – 2,5 mg per via orale (vedi il paragrafo 4.4).

Nei casi di compromissione renale (clearance della creatinina < 80 ml/min.), la dose iniziale di Lisinopril Actavis deve essere adattata in funzione della clearance della creatinina del paziente (vedere la Tabella 1).

Dose di mantenimento

La dose di mantenimento è 10 mg una volta al giorno. Se dovesse subentrare ipotensione (pressione sistolica inferiore o uguale a 100 mm Hg), può essere somministrata una dose giornaliera di mantenimento di 5 mg con riduzioni temporanee a 2,5 mg, se necessario. Se si

verifica ipotensione prolungata (pressione sistolica inferiore a 90 mm Hg per più di 1 ora)
Lisinopril Actavis deve essere sospeso.

Il trattamento deve proseguire per 6 settimane e il paziente dovrà essere ricontrollato successivamente. I pazienti che sviluppano sintomi di scompenso cardiaco devono proseguire il trattamento con Lisinopril Actavis (vedi il paragrafo 4.2).

Complicazioni renali da diabete mellito

Nei pazienti ipertesi con diabete mellito di tipo 2 ed incipiente nefropatia, la dose è di 10 mg Lisinopril Actavis una volta al giorno che può essere aumentata se necessario a 20 mg una volta al giorno, per raggiungere una pressione diastolica in posizione seduta inferiore a 90 mm Hg.

Nei casi di compromissione renale (clearance della creatinina < 80 ml/min.), la posologia iniziale di Lisinopril Actavis deve essere adattata in funzione della clearance della creatinina del paziente (vedere la Tabella 1).

Popolazione pediatrica

Vi è un'esperienza limitata sull'efficacia e sicurezza nei bambini ipertesi di età > 6 anni, ma non vi è alcuna esperienza in altre indicazioni (vedere paragrafo 5.1). Lisinopril non è raccomandato nei bambini per altre indicazioni diverse dall'ipertensione.

Lisinopril non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 6 anni, o in bambini con grave danno renale (GFR <30ml/min/1.73m²) (vedere paragrafo 5.2).

Uso negli anziani

In test clinici non si sono rilevate differenze correlate all'età circa il profilo di efficacia o di sicurezza del medicinale. Comunque, quando l'età avanzata è associata ad una diminuzione della funzione renale, le linee guida espresse nella Tabella 1 devono essere impiegate per stabilire la dose iniziale di Lisinopril Actavis. La posologia dovrà essere successivamente adattata in funzione della risposta pressoria.

Uso nei pazienti con trapianto renale

Non vi sono esperienze sulla somministrazione di Lisinopril Actavis in pazienti sottoposti di recente a trapianto di rene. Per questa ragione, il trattamento con Lisinopril Actavis è sconsigliato.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 oppure a qualsiasi altro inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE).
- Anamnesi di angioedema correlato a precedente terapia con ACE inibitori
- Angioedema ereditario o idiopatico.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere i paragrafi 4.4.e 4.6).
- L'uso concomitante di Lisinopril Actavis con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1.73 m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Duplici blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1). Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di

uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna. Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

Ipotensione sintomatica

Raramente è stata riscontrata ipotensione sintomatica in pazienti con ipertensione non complicata. In pazienti ipertesi in terapia con lisinopril, l'ipotensione è più probabile che si verifichi se il paziente ha deplezione di volume, ad esempio a seguito di terapia diuretica, dieta iposodica, dialisi, diarrea o vomito, o se ha una grave ipertensione renina-dipendente (vedi i paragrafi 4.5 e 4.8). Ipotensione sintomatica è stata osservata nei pazienti con scompenso cardiaco, associato o meno a insufficienza renale. Ciò è più probabile che avvenga nei pazienti affetti da scompenso cardiaco di entità più grave, come rispecchiato dalla somministrazione di dosi elevate di diuretici dell'ansa, dall'iponatriemia o dalla compromissione renale funzionale. Nei pazienti con elevato rischio di ipotensione sintomatica, l'inizio della terapia e l'aggiustamento posologico sono da monitorare da vicino. Analoghe considerazioni valgono per i pazienti con cardiopatia ischemica o disturbi cerebrovascolari, nei quali una eccessiva caduta della pressione arteriosa può causare un infarto miocardico o un evento cerebrovascolare.

Se si verifica ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e, se necessario, dovrebbe essergli somministrata una infusione endovenosa di soluzione fisiologica. Una transitoria risposta ipotensiva non è una controindicazione ad ulteriori dosi, che di solito possono essere somministrate senza difficoltà una volta che la pressione arteriosa è aumentata dopo l'espansione del volume sanguigno.

In alcuni pazienti affetti da insufficienza cardiaca con pressione arteriosa normale o bassa, con lisinopril può intervenire un ulteriore abbassamento della pressione sanguigna sistemica. Tale effetto è previsto e generalmente non costituisce motivo di sospensione del trattamento. Se l'ipotensione diviene sintomatica, può rendersi necessaria una riduzione della posologia o l'interruzione del trattamento con lisinopril.

Ipotensione nel caso di infarto miocardico acuto.

Il trattamento con lisinopril non deve essere iniziato nel caso di pazienti con infarto miocardico acuto, i quali sono a rischio di ulteriore grave deterioramento emodinamico dopo trattamento con un vasodilatatore. Questi sono pazienti con pressione sistolica minore di 100 mm Hg oppure quelli in shock cardiogeno. Durante i primi 3 giorni successivi all'infarto la dose deve essere ridotta se la pressione sistolica è di 120 mm Hg o inferiore. La dose di mantenimento è da ridurre a 5 mg o temporaneamente a 2,5 mg, se la pressione sistolica è di 100 mm Hg o inferiore. Se si verifica un'ipotensione prolungata (pressione sistolica inferiore a 90 mm Hg per più di 1 ora) lisinopril deve essere sospeso.

Stenosi delle valvole aortica e mitrale/cardiomiopatia ipertrofica

Al pari degli altri ACE inibitori, lisinopril deve essere somministrato con cautela in pazienti con stenosi della valvola mitralica e ostruzione del tratto d'efflusso del ventricolo sinistro, quali la stenosi aortica o la cardiomiopatia ipertrofica.

Insufficienza renale

Nei casi di compromissione renale (clearance della creatinina < 80 ml/min.) la posologia iniziale di lisinopril deve essere adattata in funzione della clearance della creatinina del paziente (vedere la Tabella 1 nel paragrafo 4.2) e successivamente in funzione della risposta del paziente al trattamento. Il monitoraggio routinario del potassio e della creatinina fanno parte della normale gestione medica di questi pazienti.

Nei pazienti con compromissione cardiaca, l'ipotensione conseguente all'inizio della terapia con ACE inibitori può determinare un'ulteriore compromissione della funzione renale. In tale situazione è stata riferita una compromissione renale acuta generalmente reversibile.

In alcuni pazienti con *stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria verso singolo rene* trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, è stato osservato aumento dell'azotemia e della creatinina sierica, generalmente reversibile all'arresto del trattamento. Ciò è probabile soprattutto nei pazienti con insufficienza renale. La contemporanea presenza di ipertensione renovascolare aumenta il rischio di ipotensione grave e di insufficienza renale. In questi pazienti il trattamento deve essere iniziato sotto stretto controllo medico con posologie ridotte ed accuratamente titolate. Poiché il trattamento con diuretici può contribuire all'instaurarsi di quanto sopra descritto, la somministrazione di diuretici deve essere interrotta e la funzione renale deve essere monitorata durante le prime settimane di terapia con lisinopril.

In alcuni *pazienti ipertesi* senza apparente malattia renovascolare pregressa, è stato riscontrato un aumento generalmente lieve e transitorio dell'azotemia e della creatinina sierica, soprattutto quando lisinopril è stato somministrato in concomitanza a un diuretico. Ciò è più probabile che si verifichi nei pazienti con una preesistente compromissione renale. Una riduzione della posologia e/o una sospensione del diuretico e/o di lisinopril potrebbero rendersi necessarie.

Nell'*infarto miocardico acuto*, il trattamento con lisinopril non deve essere iniziato nei pazienti con evidenza di disfunzione renale, definita come concentrazione della creatinina sierica oltre 177 micromol/l e/o proteinuria oltre 500 mg/24 h. Se si verifica disfunzione renale durante il trattamento con lisinopril (concentrazione della creatinina sierica oltre 265 micromol/l oppure raddoppio del valore precedente il trattamento) il medico considererà la sospensione di lisinopril.

Ipersensibilità/angioedema

Angioedema del viso, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide e/o della laringe è stato occasionalmente riportato nei pazienti trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, incluso lisinopril. Questo può verificarsi in qualsiasi momento durante il trattamento. In tali casi, Lisinopril Actavis deve essere prontamente sospeso e si deve istituire un appropriato trattamento e monitoraggio per assicurarsi della completa regressione dei sintomi prima di dimettere il paziente. Anche nei casi in cui l'edema sia limitato alla lingua, senza sofferenza respiratoria, il paziente potrebbe richiedere un'osservazione prolungata poiché il trattamento con antiistaminici e corticosteroidi potrebbe non essere sufficiente. Molto raramente sono stati segnalati eventi fatali dovuti ad angioedema associato ad edema della laringe o della lingua. Nei pazienti in cui siano interessate la lingua, la glottide o la laringe, si possono avere ostruzione delle vie aeree, specialmente quelli con un pregresso chirurgico alle vie aeree. In questi casi deve essere prontamente somministrata un'appropriata terapia di emergenza. In tal caso si deve prevedere la somministrazione di adrenalina e/o il mantenimento della pervietà delle vie aeree. Il paziente deve essere posto sotto stretta sorveglianza medica fino a completa e prolungata risoluzione dei sintomi.

Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina causano angioedema con maggior frequenza nei pazienti di razza nera rispetto ai pazienti non di razza nera.

Pazienti con anamnesi di angioedema non correlato al trattamento con gli ACE inibitori possono presentare un rischio maggiore di comparsa di angioedema quando vengono trattati con un ACE inibitore (vedere il paragrafo 4.3).

Reazioni anafilattoidi nei pazienti in emodialisi

Nei pazienti in dialisi con membrane ad alto flusso (es. AN69) e trattati contemporaneamente con un ACE inibitore sono state segnalate reazioni anafilattoidi. Per questi pazienti dovrebbe essere preso in considerazione l'impiego di un tipo diverso di membrane per dialisi o di una classe diversa di antiipertensivi.

Reazioni anafilattoidi durante aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL)

Raramente, nei pazienti che ricevono ACE inibitori durante aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL) con destrano solfato si sono verificate reazioni anafilattoidi con rischio di vita per il paziente. Queste reazioni possono essere prevenute sospendendo temporaneamente il trattamento con l'ACE inibitore prima di ogni aferesi.

Desensibilizzazione

In pazienti in terapia con ACE inibitori sottoposti a un trattamento desensibilizzante (p.e. veleno di imenotteri) sono stati riportati casi di reazioni anafilattoidi. Negli stessi pazienti tali reazioni sono state prevenute sospendendo temporaneamente il trattamento con ACE inibitori, ma sono ricomparse dopo che il farmaco era stato inavvertitamente risomministrato.

Insufficienza epatica

Molto raramente, il trattamento con ACE inibitori è stato associato ad una sindrome che ha inizio con un ittero colestatico e progredisce fino alla necrosi epatica fulminante e (talora) alla morte. Il meccanismo di tale sindrome non è noto. I pazienti che assumono lisinopril e sviluppano ittero o marcati aumenti degli enzimi epatici devono interrompere lisinopril ed essere sottoposti ad adeguato controllo medico.

Neutropenia/agranulocitosi

In pazienti trattati con ACE inibitori sono stati riscontrati casi di neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia e anemia. Nei pazienti con funzione renale normale e in assenza di altri fattori di complicazione, raramente compare neutropenia. La neutropenia e l'agranulocitosi scompaiono dopo l'interruzione del trattamento con ACE-inibitori. Lisinopril deve essere somministrato con estrema cautela a pazienti con collagenopatie, trattati con agenti immunosoppressori, con allopurinolo o procainamide, o che presentino una combinazione di questi fattori di complicazione, specialmente in caso di pregressa compromissione renale. Alcuni di questi pazienti hanno sviluppato infezioni gravi, che in pochi casi non hanno risposto ad una terapia antibiotica intensiva. Se questi pazienti vengono trattati con lisinopril si raccomanda di eseguire un controllo periodico della conta dei globuli bianchi e di invitarli a segnalare qualunque episodio di infezione.

Razza

Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina causano angioedema con maggior frequenza nei pazienti di razza nera rispetto ai pazienti non di razza nera.

Al pari di altri ACE inibitori, lisinopril può essere meno efficace nel ridurre la pressione arteriosa in pazienti di razza nera rispetto ai pazienti di altre razze, probabilmente a causa di una maggiore prevalenza di ridotte concentrazioni di renina nella popolazione ipertesa di razza nera.

Tosse

In seguito alla somministrazione di ACE inibitori è stata segnalata la comparsa di tosse. Caratteristicamente, questa tosse è secca, persistente e si risolve alla sospensione del trattamento. La tosse indotta dagli ACE inibitori deve essere tenuta in considerazione come parte della diagnosi differenziale della tosse.

Interventi chirurgici/anestesia

In pazienti sottoposti a interventi di chirurgia maggiore o in corso di anestesia con agenti che provocano ipotensione, lisinopril può bloccare la formazione di angiotensina II secondaria alla liberazione compensatoria di renina. Se si manifesta ipotensione e la si ritiene associata al suddetto meccanismo, può essere corretta mediante espansione del volume.

Iperpotassiemia

In alcuni pazienti in terapia con ACE inibitori, lisinopril incluso, è stato segnalato un aumento delle concentrazioni sieriche di potassio. I pazienti a rischio di comparsa di iperpotassiemia sono quelli affetti da insufficienza renale, diabete mellito non controllato, trattati contemporaneamente con diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio, ovvero pazienti in trattamento con altri farmaci che provocano un aumento del potassio plasmatico (p.e. eparina). Se l'uso concomitante dei farmaci sopra menzionati è ritenuto appropriato, si raccomanda un controllo regolare del potassio sierico (vedi il paragrafo 4.5).

Pazienti diabetici

In pazienti diabetici trattati con antidiabetici orali o insulina, si deve tenere sotto stretto controllo la glicemia durante il primo mese di trattamento con un ACE-inibitore (vedere il paragrafo 4.5 "Interazioni con altri farmaci ed altre forme di interazione").

Litio

L'associazione del litio con lisinopril è generalmente sconsigliata (vedere il paragrafo 4.5).

Gravidanza

Non si inizi alcun trattamento con ACE-inibitori durante la gravidanza. A meno che la continuazione della terapia con l'ACE-inibitore non sia considerata essenziale, le pazienti che pianificano una gravidanza devono passare a trattamenti antiipertensivi alternativi, i cui profili di sicurezza per l'uso in gravidanza siano stabiliti. Quando la gravidanza viene confermata, il trattamento con gli ACE-inibitori deve essere immediatamente interrotto e, se necessario, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedi i paragrafi 4.3 e 4.6).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Diuretici

L'aggiunta di un diuretico alla terapia di un paziente già in trattamento con lisinopril comporta solitamente un effetto antiipertensivo aggiuntivo.

Nei pazienti già in trattamento con i diuretici e soprattutto in coloro che hanno iniziato solo di recente una terapia con i diuretici, l'aggiunta di lisinopril può occasionalmente causare un'eccessiva riduzione della pressione sanguigna. Il rischio di ipotensione sintomatica con lisinopril può essere minimizzato interrompendo il trattamento con i diuretici prima di iniziare il trattamento con lisinopril (vedi il paragrafo 4.4 e il paragrafo 4.2).

Integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio

Sebbene negli studi clinici, il potassio sierico sia rimasto solitamente entro i limiti della norma, in alcuni pazienti si è verificata iperpotassiemia. I fattori di rischio per l'iperpotassiemia includono insufficienza renale, diabete mellito, e l'uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio (es. spironolattone, triamterene o amiloride), integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio. L'uso di integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio, particolarmente nei pazienti con funzionalità renale ridotta, può portare ad un aumento significativo del potassio sierico. Se lisinopril viene somministrato con diuretici che causano perdita di potassio, l'ipopotassiemia indotta dal diuretico può essere migliorata.

Litio

Durante la somministrazione concomitante di litio e di ACE-inibitori sono stati segnalati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche di litio e tossicità. L'uso concomitante di

diuretici tiazidici può aumentare il rischio di tossicità da litio ed aumentare la già incrementata tossicità da litio con gli ACE-inibitori. La somministrazione di lisinopril durante il trattamento con il litio è sconsigliata, tuttavia se ritenuta necessaria, deve essere eseguito un accurato monitoraggio dei livelli sierici di litio (vedere il paragrafo 4.4).

Farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) incluso l'acido acetilsalicilico a posologie di $\geq 3\text{g}/\text{die}$

La somministrazione cronica di FANS può ridurre l'effetto antiipertensivo di un ACE-inibitore. FANS ed ACE-inibitori esercitano un effetto additivo sull'aumento del potassio sierico e possono causare un deterioramento della funzionalità renale. Tali effetti sono generalmente reversibili. Raramente, può manifestarsi un'insufficienza renale acuta, specialmente nei pazienti con funzionalità renale compromessa, quali gli anziani o i pazienti disidratati.

Oro

Sono state riportate con maggiore frequenza reazioni nitritoidi (sintomi di vasodilatazione inclusi vampate, nausea, capogiri e ipotensione, che possono essere molto gravi) in pazienti in terapia con oro per via iniettiva (ad es. sodio aurotiomalato) e trattati contemporaneamente con un ACE-inibitore.

Altri antiipertensivi

La somministrazione concomitante di questi farmaci può aumentare l'effetto ipotensivo di lisinopril. La somministrazione contemporanea di nitroglicerina e altri nitrati o altri vasodilatatori può ridurre ulteriormente la pressione arteriosa.

I dati degli studi clinici hanno dimostrato che il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren, è associato ad una maggiore frequenza di eventi avversi quali ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente attivo sul sistema RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

Antidepressivi triciclici/antipsicotici/anestetici

La somministrazione concomitante di ACE inibitori e taluni anestetici, antidepressivi triciclici e antipsicotici può provocare una ulteriore diminuzione della pressione arteriosa (vedere il paragrafo 4.4).

Simpaticomimetici

I simpaticomimetici possono ridurre l'efficacia antiipertensiva degli ACE inibitori.

Agenti antidiabetici

Studi epidemiologici hanno suggerito che la somministrazione concomitante di ACE inibitori e farmaci antidiabetici (insulina, agenti ipoglicemizzanti orali) può provocare un aumento dell'effetto ipoglicemizzante con rischio di ipoglicemia. La comparsa di tale fenomeno sembra essere più probabile durante le prime settimane di trattamento combinato e in pazienti con insufficienza renale.

Acido acetil-salicilico, trombolitici, beta-bloccanti, nitrati

Lisinopril può essere somministrato contemporaneamente all'acido acetilsalicilico (dosi cardiologiche), ai trombolitici, ai beta-bloccanti e/o ai nitrati.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'uso di ACE-inibitori non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedi il paragrafo 4.4). L'uso di ACE-inibitori è controindicato durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedi i paragrafi 4.3 e 4.4).

Le evidenze epidemiologiche relative al rischio teratogeno in seguito all'esposizione ad ACE-inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non sono risolutive; non è tuttavia possibile escludere un piccolo aumento del rischio. A meno che la continuazione della terapia con l'ACE-inibitore non sia considerata essenziale, le pazienti che pianificano una gravidanza devono passare a trattamenti antiipertensivi alternativi, i cui profili di sicurezza per l'uso in gravidanza siano stabiliti. Quando la gravidanza viene confermata il trattamento con gli ACE-inibitori deve essere immediatamente interrotto e, se necessario, deve essere iniziata una terapia alternativa.

È noto che un'esposizione agli ACE inibitori durante il 2° e il 3° trimestre di gravidanza provochi fetotossicità umana (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardata ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere il paragrafo 5.3). Nel caso in cui si sia verificata una esposizione all'ACE-inibitore a partire dal 2° trimestre di gravidanza è consigliabile un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio. I neonati le cui madri hanno assunto ACE-inibitori devono essere attentamente monitorati per ipotensione (vedi anche i paragrafi 4.3 e 4.4).

Allattamento

Poiché non vi sono informazioni disponibili riguardo l'uso di lisinopril durante l'allattamento, l'utilizzo di questo medicinale non è raccomandato e sono preferibili trattamenti alternativi che presentano un migliore profilo di sicurezza durante l'allattamento, specialmente mentre si allatta un neonato o un neonato nato pretermine.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

È improbabile che il lisinopril abbia influenza sulla capacità di guidare e di operare su macchinari. Durante la guida di veicoli o di macchinari occorre tenere in considerazione che occasionalmente si possono verificare capogiri o stanchezza.

4.8 Effetti indesiderati

Durante il trattamento con lisinopril e con altri ACE-Inibitori sono stati osservati e riportati i seguenti effetti indesiderati.

Sono state usate le seguenti terminologie per classificare l'insorgenza degli effetti indesiderati: molto comuni ($\geq 1/10$) comuni (da $\geq 1/100$ a $<1/10$), non comuni (da $\geq 1/1000$ a $<1/100$); rari (da $\geq 1/10.000$ a $<1/1000$), molto rari ($< 1/10.000$), sconosciuti (non si possono valutare in base ai dati disponibili).

Esami diagnostici

non comuni: aumento dell'urea nel sangue, aumento della creatinina sierica, aumento degli enzimi epatici, iperpotassiemia.

rari: aumento della bilirubina sierica, iponatremia.

Patologie cardiache

non comuni: infarto miocardico, probabilmente secondario ad una eccessiva ipotensione nei pazienti ad alto rischio (vedi il paragrafo 4.4), palpitazioni, tachicardia.

Patologie del sistema emolinfopoietico

rari: diminuzione dell'emoglobina, diminuzioni dell'ematocrito.

molto rari: depressione midollare, anemia, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, agranulocitosi (vedi il paragrafo 4.4), anemia emolitica, linfadenopatia, malattie autoimmuni.

Patologie del sistema nervoso

Comuni: capogiri, cefalea.

non comuni: parestesia, vertigini, alterazioni del senso del gusto, disturbi del sonno, accidente cerebrovascolare probabilmente secondario ad un eccessivo calo pressorio in pazienti ad alto rischio (vedi il paragrafo 4.4).

rari: confusione mentale.

frequenza sconosciuta: sincope

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

comuni: tosse.

non comuni: rinite.

molto rari: broncospasma, sinusite. Alveolite allergica/polmonite eosinofila.

Patologie gastrointestinali

comuni: diarrea, vomito.

non comuni: nausea, dolore addominale e indigestione.

rari: secchezza delle fauci.

molto rari: pancreatite, angioedema intestinale, epatite sia epatocellulare che colestatica, ittero e insufficienza epatica (vedi il paragrafo 4.4).

Patologie renali e urinarie

comuni: disfunzione renale.

rari: uremia, insufficienza renale acuta.

molto rari: oliguria/anuria.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

non comuni: eruzioni cutanee, prurito. edema angioneurotico: edema angioneurotico del volto, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide e/o della laringe (vedi il paragrafo 4.4)

rari: orticaria, alopecia, psoriasi.

molto rari: diaforesi, pemfigo, necrolisi tossica epidermica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, pseudolinfoma cutaneo

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

molto rari: ipoglicemia.

Patologie vascolari

comuni: effetti ortostatici (inclusa ipotensione).

non comuni: Fenomeno di Raynaud

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

non comuni: affaticamento, astenia.

Disturbi del sistema immunitario

non comuni: ipersensibilità (incluso edema angioneurotico)

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

non comuni: impotenza.

rari: ginecomastia.

Disturbi psichiatrici

non comuni: alterazioni dell'umore.

rari: confusione mentale.

frequenza sconosciuta: sintomi depressivi.

È stata riportata una sintomatologia che può includere uno o più dei seguenti sintomi: possono manifestarsi febbre, vasculite, mialgia, artralgia/artrite, anticorpi antinucleari (ANA-positivo), aumento della velocità di sedimentazione (VES) dei globuli rossi, eosinofilia e leucocitosi, eruzioni cutanee, fotosensibilità od altre manifestazioni dermatologiche.

Popolazione pediatrica

I dati sulla sicurezza provenienti da studi clinici suggeriscono che il lisinopril è generalmente ben tollerato nei pazienti pediatrici ipertesi, e che il profilo di sicurezza in questa fascia di età è paragonabile a quello osservato negli adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

Sono disponibili dati clinici limitati relativi al sovradosaggio negli esseri umani. I sintomi associati al sovradosaggio di ACE inibitori possono includere ipotensione, shock circolatorio, alterazione degli elettroliti, insufficienza renale, iperventilazione, tachicardia, palpitazioni, bradicardia, capogiri, ansia e tosse.

In caso di sovradosaggio si consiglia il trattamento con una infusione endovenosa di soluzione fisiologica. Se si manifesta ipotensione il paziente deve essere posizionato come in caso di shock. Ove disponibile, deve essere anche preso in considerazione il trattamento con angiotensina II per infusione e/o catecolamine per via endovenosa. Se l'ingestione è recente devono essere messe in atto misure per prevenire l'assorbimento di lisinopril (quali vomito, lavanda gastrica, somministrazione di adsorbenti e sodio solfato). Lisinopril può essere rimosso dal circolo generale tramite emodialisi (vedi il paragrafo 4.4). La terapia con pacemaker è indicata per la bradicardia resistente alla terapia. Devono essere controllati con frequenza i segni vitali, gli elettroliti sierici e la concentrazione di creatinina.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ACE-inibitori, semplici, codice ATC: C09AA03.

Il lisinopril è un inibitore della peptidil dipeptidasi. Esso inibisce l'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) che catalizza la conversione dell'angiotensina I in angiotensina II, peptide con azione vasocostrittrice. L'angiotensina II stimola anche la secrezione di aldosterone da parte della corteccia surrenale. L'inibizione dell'ACE dà luogo a una riduzione delle concentrazioni di angiotensina II, con conseguente diminuzione dell'attività vasopressoria e della secrezione di aldosterone. Quest'ultima riduzione può causare un innalzamento della concentrazione del potassio sierico.

Anche se il meccanismo d'azione attraverso cui il lisinopril abbassa la pressione arteriosa si pensa essere dovuto principalmente alla soppressione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, il lisinopril risulta essere efficace anche nei pazienti con ipertensione a bassa renina. L'ACE è identico alla chinasi II, un enzima che degrada la bradichinina. Non è ancora definito quale sia il ruolo di un aumentato livello di bradichinina, un potente peptide vasoattivo, nell'ambito dell'efficacia terapeutica di lisinopril.

L'effetto del lisinopril sulla mortalità e sulla morbilità nell'insufficienza cardiaca è stato studiato confrontando una dose alta (32,5 mg o 35 mg una volta al giorno) con una bassa (2,5 mg o 5 mg una volta al giorno). In uno studio condotto su 3164 pazienti, con un follow-up mediano di 46 mesi per i pazienti sopravvissuti, alte dosi di lisinopril confrontate alle basse dosi hanno comportato una riduzione del rischio del 12% nell'endpoint combinato di mortalità per tutte le cause e di ospedalizzazione per tutte le cause ($p=0,002$), ed una riduzione del rischio dell'8% di mortalità per tutte le cause e di ospedalizzazione per cause cardiovascolari ($p=0,036$). Sono state inoltre osservate riduzioni del rischio di mortalità per tutte le cause (8%; $p=0,128$) e di mortalità cardiovascolare (10%; $p=0,073$). In una analisi a posteriori, il numero di ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca si è ridotto del 24% ($p=0,002$) nei pazienti trattati con alte dosi di lisinopril rispetto alle basse dosi. I benefici sintomatici sono stati simili nei pazienti trattati con alte e basse dosi di lisinopril.

I risultati dello studio hanno dimostrato che il profilo generale degli eventi avversi nei pazienti trattati con alte o basse dosi di lisinopril è simile per natura e per numero. Gli eventi correlabili alla terapia con ACE inibitori, come ipotensione o alterazione della funzione renale, sono risultati gestibili e raramente hanno portato all'interruzione del trattamento. La tosse è stata meno frequente nei pazienti trattati con alte dosi di lisinopril, rispetto alle basse dosi.

Nello studio clinico GISSI-3 si è usato un disegno fattoriale 2x2 per comparare l'efficacia del lisinopril e della nitroglicerina somministrati da soli od in associazione per 6 settimane, verso un gruppo di controllo. Nei 19.394 pazienti ai quali è stato somministrato il trattamento entro le 24 ore da un infarto miocardio acuto, il lisinopril ha prodotto una riduzione statisticamente significativa della mortalità dell'11% verso il controllo ($2p=0,03$). La riduzione del rischio con la nitroglicerina non si è mostrata significativa ma, l'associazione di lisinopril e nitroglicerina ha prodotto una riduzione significativa del rischio di mortalità del 17% rispetto al controllo ($2p=0,02$). Nel sottogruppo degli anziani (età superiore ai 70 anni) e donne, predefiniti come pazienti ad alto rischio di mortalità, è stato osservato un beneficio significativo per l'endpoint combinato di mortalità e funzionalità cardiaca. L'endpoint combinato per tutti i pazienti, così come nel sottogruppo dei pazienti ad alto rischio, ha mostrato anche a 6 mesi un beneficio significativo nei pazienti trattati con lisinopril o lisinopril più nitroglicerina per 6 settimane, indicando un effetto preventivo del lisinopril. Come ci si sarebbe aspettato da un qualunque trattamento vasodilatatore, un aumento di incidenza dell'ipotensione e della disfunzione renale sono state associate al lisinopril, ma queste ultime non sono state associate ad un aumento della mortalità.

In uno studio clinico multicentrico randomizzato in doppio cieco, che ha confrontato il lisinopril con un calcioantagonista in 335 soggetti ipertesi con diabete mellito di tipo 2 con nefropatia incipiente caratterizzata da microalbuminuria, il lisinopril somministrato a dosi comprese tra 10 mg e 20 mg una volta al giorno per 12 mesi, ha ridotto la pressione sistolica/diastolica di 13/10 mmHg e il tasso di escrezione urinaria di albumina del 40%. Quando confrontato con il calcioantagonista, che ha prodotto un simile abbassamento della pressione arteriosa, i pazienti trattati con lisinopril hanno mostrato una riduzione significativamente maggiore del tasso di escrezione di albumina, comprovando l'evidenza che l'azione ACE inibitrice del lisinopril ha ridotto la microalbuminuria con un meccanismo diretto sui tessuti renali, in aggiunta al suo effetto sulla riduzione della pressione.

Il trattamento con il lisinopril non influenza il controllo glicemico, come mostrato da una mancanza di efficacia significativa sui livelli dell'emoglobina glicata (HbA_{1c}).

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA Nephron-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II. ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito di tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e nefropatia diabetica. Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia. Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche. Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono quindi essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica. ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) è stato uno studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren ad una terapia standard di un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare, o entrambe. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono stati entrambi numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

Popolazione pediatrica

In uno studio clinico che ha coinvolto 115 pazienti pediatrici con ipertensione, di età compresa tra 6 e 16 anni, ai pazienti che pesavano meno di 50 kg sono stati somministrati 0,625 mg, 2,5 mg o 20 mg di lisinopril una volta al giorno, e ai pazienti con peso di 50 kg o più sono stati somministrati 1,25 mg, 5 mg o 40 mg di lisinopril una volta al giorno. Al termine delle 2 settimane, lisinopril somministrato una volta al giorno ha abbassato la pressione arteriosa in modo dose-dipendente con una efficacia antiipertensiva costante dimostrata con dosi superiori a 1,25 mg.

Questo effetto è stato confermato in una fase di interruzione del trattamento, durante la quale la pressione diastolica è aumentata di circa 9 mm Hg in più nei pazienti randomizzati a placebo rispetto ai pazienti che sono stati randomizzati per continuare con dosi medie e alte di lisinopril. L'effetto dose-dipendente antipertensivo del lisinopril è stato coerente nei diversi sottogruppi demografici: età, stadio di Tanner, sesso e etnia.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il lisinopril è un ACE-inibitore attivo per via orale che non contiene un gruppo sulfidrilico.

Assorbimento

Dopo somministrazione orale di lisinopril il picco delle concentrazioni sieriche si osserva entro 7 ore, con un lieve ritardo nei pazienti con infarto acuto del miocardio. Sulla base del recupero urinario, il grado di assorbimento del lisinopril è di circa il 25%, con una variabilità tra pazienti del 6-60% a tutte le dosi testate (5-80 mg). La biodisponibilità assoluta è ridotta di circa il 16% nei pazienti con scompenso cardiaco. L'assorbimento del lisinopril non è influenzato dal cibo.

Distribuzione

Il lisinopril non sembra essere legato ad altre proteine sieriche se non all'ACE circolante. Studi sui ratti indicano che il lisinopril attraversa in scarsa quantità la barriera ematoencefalica.

Eliminazione

Il lisinopril non viene metabolizzato e viene escreto completamente immodificato nelle urine dopo dosi multiple. Il lisinopril mostra una emivita effettiva di accumulo di 12,6 ore. La clearance del lisinopril nei soggetti sani è di circa 50 ml/min. La riduzione delle concentrazioni sieriche mostra una fase terminale prolungata che non contribuisce all'accumulo del farmaco. Questa fase terminale probabilmente rappresenta il legame saturabile a livello dell'ACE e non è proporzionale alla dose.

Compromissione epatica

La compromissione della funzionalità epatica nei pazienti cirrotici, comporta una diminuzione dell'assorbimento del lisinopril (circa il 30% sulla base del recupero urinario) ed un aumento dell'esposizione (circa il 50%) confrontata con i soggetti sani, dovuta ad una diminuzione della clearance.

Compromissione renale

Una funzione renale compromessa riduce l'eliminazione del lisinopril, che viene escreto per via renale. La riduzione diventa clinicamente importante solo se la velocità di filtrazione glomerulare è <30 ml/min. Nella compromissione renale da lieve a moderata (clearance della creatinina 30-80 ml/min) l'AUC media era aumentata solamente del 13%, mentre nell'insufficienza renale severa (clearance della creatinina 5-30 ml/min) è stato osservato un aumento di 4,5 volte dell'AUC media.

Il lisinopril può essere rimosso tramite dialisi. Durante un'emodialisi di 4 ore, le concentrazioni plasmatiche del lisinopril sono diminuite in media del 60% con una clearance della dialisi tra 40 e 55 ml/min.

Insufficienza cardiaca

Rispetto ai soggetti sani, i pazienti con scompenso cardiaco hanno una esposizione maggiore al lisinopril (una media di aumento dell'AUC del 125%), ma sulla base del recupero urinario del lisinopril, si nota una riduzione dell'assorbimento di circa il 16%.

Pazienti anziani

Rispetto ai soggetti giovani, i pazienti anziani hanno aumenti delle concentrazioni ematiche e dell'area sotto la curva della concentrazione/tempo (AUC) (incremento approssimativo del 60%).

Popolazione pediatrica

Il profilo farmacocinetico del lisinopril è stato studiato in 29 pazienti pediatrici ipertesi, di età compresa tra i 6 e i 16 anni, con un GFR superiore ai 30 ml/min/1,73m². Dopo dosi da 0,1 a

0,2 mg/kg, le concentrazioni plasmatiche di picco del lisinopril allo stato stazionario sono state raggiunte entro 6 ore, e l'entità dell'assorbimento basata sul recupero urinario era di circa il 28%. Questi valori sono simili a quelli ottenuti precedentemente negli adulti. In questo studio, i valori dell'AUC e della Cmax nei bambini sono stati coerenti con quelli osservati negli adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per gli umani sulla base degli studi convenzionali di farmacologia generale, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale carcinogeno. Gli ACE inibitori, come classe, hanno mostrato l'induzione di effetti indesiderati sulla fase più tardiva dello sviluppo fetale, che risulta in morte fetale e difetti congeniti, che influenzano in modo particolare le ossa del cranio. Sono stati anche riportati fetotossicità, ritardo della crescita intrauterina e dotto arterioso pervio. Queste anomalie dello sviluppo si pensa possano essere in parte dovute all'azione diretta degli ACE inibitori sul sistema renina-angiotensina fetale ed in parte dovuti all'ischemia derivante dall'ipotensione materna e dalla diminuzione del flusso sanguigno nella placenta fetale e dell'apporto di ossigeno/nutrienti al feto

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Mannitolo
Calcio idrogeno fosfato, diidrato
Amido di mais pregelatinizzato
Croscarmellosa sodica
Magnesio stearato
Ferro ossido rosso (E172) nelle compresse da 20 mg
Ferro ossido nero (E172) nelle compresse da 20 mg
Ferro ossido giallo (E172) nelle compresse da 20 mg

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

Blister: conservare il medicinale nella confezione originale per proteggerlo dall'umidità.

Contenitore in plastica: tenere il contenitore ermeticamente chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezioni blister Al/PVC

Contenitore in plastica (PP) con essiccante e chiusura in plastica a pressione (LDPE).

Dimensioni delle confezioni:

5mg, 20mg compresse

Blister: 14, 28, 30, 56, 98, 100 compresse.

Contenitore in plastica: 30 e 100 compresse

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ACTAVIS Group PTC ehf - Reykjavíkurvegi 76-78, 220 Hafnarfjörður (Islanda)

8. NUMERO/I DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Lisinopril Actavis 2,5 mg compresse – 14 compresse in blister Al/PVC AIC n. 038713018
Lisinopril Actavis 2,5 mg compresse – 28 compresse in blister Al/PVC AIC n. 038713020
Lisinopril Actavis 2,5 mg compresse – 30 compresse in blister Al/PVC AIC n. 038713032
Lisinopril Actavis 2,5 mg compresse – 56 compresse in blister Al/PVC AIC n. 038713044
Lisinopril Actavis 2,5 mg compresse – 98 compresse in blister Al/PVC AIC n. 038713057
Lisinopril Actavis 2,5 mg compresse – 100 compresse in blister Al/PVC AIC n. 038713069
Lisinopril Actavis 2,5 mg compresse – 30 compresse in contenitore PP AIC n. 038713071
Lisinopril Actavis 2,5 mg compresse – 100 compresse in contenitore PP AIC n. 038713083
Lisinopril Actavis 5 mg compresse – 14 compresse in blister Al/PVC AIC n. 038713095
Lisinopril Actavis 5 mg compresse – 28 compresse in blister Al/PVC AIC n. 038713107
Lisinopril Actavis 5 mg compresse – 30 compresse in blister Al/PVC AIC n. 038713119
Lisinopril Actavis 5 mg compresse – 56 compresse in blister Al/PVC AIC n. 038713121
Lisinopril Actavis 5 mg compresse – 98 compresse in blister Al/PVC AIC n. 038713133
Lisinopril Actavis 5 mg compresse – 100 compresse in blister Al/PVC AIC n. 038713145
Lisinopril Actavis 5 mg compresse – 30 compresse in contenitore PP AIC n. 038713158
Lisinopril Actavis 5 mg compresse – 100 compresse in contenitore PP AIC n. 038713160
Lisinopril Actavis 10 mg compresse – 14 compresse in blister Al/PVC AIC n. 038713172
Lisinopril Actavis 10 mg compresse – 28 compresse in blister Al/PVC AIC n. 038713184
Lisinopril Actavis 10 mg compresse – 30 compresse in blister Al/PVC AIC n. 038713196
Lisinopril Actavis 10 mg compresse – 56 compresse in blister Al/PVC AIC n. 038713208
Lisinopril Actavis 10 mg compresse – 98 compresse in blister Al/PVC AIC n. 038713210
Lisinopril Actavis 10 mg compresse – 100 compresse in blister Al/PVC AIC n. 038713222
Lisinopril Actavis 10 mg compresse – 30 compresse in contenitore PP AIC n. 038713234
Lisinopril Actavis 10 mg compresse – 100 compresse in contenitore PP AIC n. 038713246
Lisinopril Actavis 20 mg compresse – 14 compresse in blister Al/PVC AIC n. 038713259
Lisinopril Actavis 20 mg compresse – 28 compresse in blister Al/PVC AIC n. 038713261
Lisinopril Actavis 20 mg compresse – 30 compresse in blister Al/PVC AIC n. 038713273
Lisinopril Actavis 20 mg compresse – 56 compresse in blister Al/PVC AIC n. 038713285
Lisinopril Actavis 20 mg compresse – 98 compresse in blister Al/PVC AIC n. 038713297
Lisinopril Actavis 20 mg compresse – 100 compresse in blister Al/PVC AIC n. 038713309
Lisinopril Actavis 20 mg compresse – 30 compresse in contenitore PP AIC n. 038713311
Lisinopril Actavis 20 mg compresse – 100 compresse in contenitore PP AIC n. 038713323

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO
DELL'AUTORIZZAZIONE**

03/03/2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco